

**Measuring density fluctuations in material under pulsed irradiation involving detecting intensity change/measurement signal variation arising from irradiation of defined material point**

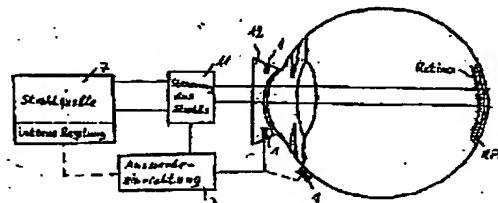
**Patent number:** DE19932477  
**Publication date:** 2001-02-08  
**Inventor:** HUETTMANN GEREON (DE)  
**Applicant:** MEDIZINISCHES LASERZENTRUM LUE (DE)  
**Classification:**  
- **International:** G01N21/17; G01N33/483; A61B3/12; A61N5/00  
- **European:** A61B3/12H; A61F9/009; G01N21/17B  
**Application number:** DE19991032477 19990712  
**Priority number(s):** DE19991032477 19990712

**Also published as:**

 US6671043 (B1)

**Abstract of DE19932477**

The method involves detecting a measurement signal acoustically or optically. The change in intensity and/or the variation with time of measurement signal arising from the irradiation of a defined material point is detected, whereby a linear thermoelastic signal component is removed from the measurement signal. Independent claims are also included for an arrangement for measuring density fluctuations occurring in a material under pulsed irradiation, for a use of the arrangement for measurement at a defined point on a biological tissue and for phototherapy of defined points on the back of the eye.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 Patentschrift  
10 DE 199 32 477 C 2

21 Aktenzeichen: 199 32 477.8-52  
22 Anmeldetag: 12. 7. 1999  
43 Offenlegungstag: 8. 2. 2001  
45 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 14. 3. 2002

51 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
G 01 N 21/17  
G 01 N 33/483  
A 61 B 3/12  
A 61 N 5/00

DE 199 32 477 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:  
Medizinisches Laserzentrum Lübeck GmbH, 23562  
Lübeck, DE  
74 Vertreter:  
Patentanwaltskanzlei Nöth, 80335 München  
72 Erfinder:  
Hüttmann, Gereon, 23564 Lübeck, DE

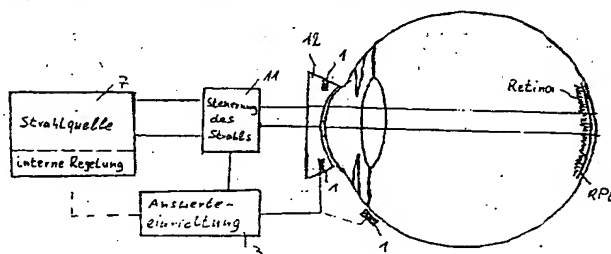
55 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

DE 44 00 674 C2  
DE 199 16 653 A1  
DE 43 00 378 A1  
DE 39 35 528 A1  
DE 39 18 629 A1  
US 45 43 486 A

TAM, A. C.: Applications of photoacoustic  
sensing techniques; Rev. Mod. Phys., Vol. 58,  
No. 2, April 1986, 381-431;  
ORAEVSKY, A. A., et al.: Measurement of tissue  
optical properties by time-resolved detection of  
laser-induced transient stress; Appl. Optics,  
Vol. 36, No. 1, 1997, 402-415;  
LIN, Ch.P. et al.: Cavitation and acoustic  
emission around laser-heated microparticles. In:  
Appl. Phys. Lett., Vol. 72, No. 22 (1998),  
S. 1-3;

54 Verfahren und Vorrichtung zur Messung von bei gepulster Bestrahlung an einem Material hervorgerufenen  
Dichteschwankungen sowie Vorrichtung zur Phototherapie bestimmter Stellen am Augenhintergrund

57 Verfahren zur Messung von bei gepulster Bestrahlung  
an einem Material hervorgerufenen Dichteschwankungen, bei dem akustisch oder optisch ein Meßsignal erfaßt  
wird, dadurch gekennzeichnet, dass die Änderung der In-  
tensität und/oder des zeitlichen Verlaufs des bei der Be-  
strahlung einer bestimmten Materialstelle sich ergebenden  
Meßsignals detektiert werden, wobei aus dem Meß-  
signal ein mit der applizierten Energie oder Leistung line-  
ar wachsender thermoelastischer Signalanteil entfernt  
wird.



DE 199 32 477 C 2

DE 199 32 477 C 2

1

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Messung von bei gepulster Bestrahlung an einem Material, insbesondere biologischem Gewebe hervorgerufenen Dichteschwankungen, bei dem akustisch oder optisch ein Meßsignal erfaßt wird, insbesondere für eine Vorrichtung zur Photokoagulation bestimmter Stellen am Augenhintergrund und hier insbesondere von pigmentiertem Gewebe.

## Stand der Technik

[0002] Es ist bekannt, durch Bestrahlung von Materialien, insbesondere mit Laserstrahlung auf deren Oberfläche oder in ihrem Innern gezielt Veränderungen hervorzurufen. Dies führt bei der Materialbearbeitung oder in der Medizin zur therapeutisch wirksamen Bestrahlung von Gewebe. Entsprechende Verfahren und Vorrichtungen sind in folgenden Druckschriften beschrieben:

- DE 44 00 674 C2
- DE 39 35 528 A1
- DE 43 00 378 A1
- US 4 543 486
- A. Tam: Applications of photoacoustic sensing techniques, Rev. Mod. Phys. Vol. 58, 381-431 (1986)
- C. P. Lin, M. W. Kelly: Cavitations and acoustic emission around laser-heated microparticles, Appl. Phys. Lett. Vol. 72, 1-3 (1998)
- A. A. Oraevsky, S. L. Jacques, F. K. Tittel: Measurement of tissue optical properties by time-resolved detection of laser-induced transient stress, Appl. Optics Vol. 36, 402-415 (1997)

[0003] Hieraus ist es bekannt, eine Unterscheidung von Materialien durch die Detektion der bei der Bestrahlung erzeugten mechanischen Stoßwellen und akustischen Impulse durchzuführen. Durch den optoakustischen Effekt lassen sich bei den bekannten Verfahren und Vorrichtungen Informationen über Materialeigenschaften, wie z. B. Absorption thermischer Ausdehnungskoeffizient und Ablationsschwelle erhalten.

## Aufgabe der Erfindung

[0004] Aufgabe der Erfindung ist es, eine spezifisch durch die Bestrahlung hervorgerufene Materialänderung zu erfassen.

[0005] Diese Aufgabe wird beim Verfahren erfindungsgemäß durch die Merkmale des Patentanspruches 1 und bei der Vorrichtung durch die Merkmale des Patentanspruches 7 gelöst. Ferner wird gemäß Patentanspruch 10 eine Verwendung der Vorrichtung zur Messung von Änderungen an einer oder mehreren bestimmten Stellen eines biologischen Gewebes insbesondere am Augenhintergrund bei Bestrahlung vorgeschlagen. Durch die Erfindung wird außerdem eine Vorrichtung zur Phototherapie, z. B. Photokoagulation bestimmter Stellen am Augenhintergrund insbesondere von pigmentiertem Gewebe gemäß Patentanspruch 11 geschaffen.

[0006] Die Unteransprüche beinhalten vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung.

[0007] Bei der Erfindung wird das durch die spezifische Materialänderung infolge der Bestrahlung hervorgerufene akustische bzw. optische Signal vom thermoelastischen Signal, das nur Informationen über Materialeigenschaften enthält, getrennt. Das thermoelastische Signal wächst näherungsweise linear mit der applizierten Energie oder Leistung, ohne daß sich der zeitliche Kurvenverlauf ändert. Die spezifisch durch die Bestrahlung hervorgerufene Materialänderung bewirkt eine Änderung der Stärke bzw. Intensität und/oder des zeitlichen Verlaufs des Meßsignals. Durch die Erfindung kann hieraus eine Steuerung der Materialbeeinflussung bzw. Materialänderung mittels Bestrahlung durch Auswertung der akustisch oder optisch gewonnenen Meßsignale erreicht werden, die neben der thermoelastischen Expansion durch zusätzliche Vorgänge wie chemische Reaktionen, Ablation, Phasenübergänge, Plasmabildung etc. erzeugt werden. Außerdem kann die Detektion von Vorgängen auch im Innern des zu bearbeitenden Materials insbesondere biologischem Gewebes am Augenhintergrund, das oft optisch nicht zugänglich ist, erreicht werden.

[0008] Bei der Erfindung wird eine exakte Dosimetrie der Strahlung bezüglich Energie, Leistung, zeitlichem Verlauf und räumlicher Verteilung zur Erzielung des gewünschten Effektes ermöglicht. Dies ist insbesondere in der Medizin bei therapeutisch wirksamer Bestrahlung von biologischem Gewebe erforderlich. Vor allem läßt sich durch die Erfindung vor oder während der Bestrahlung eine individuelle Dosimetrie erreichen, das insbesondere in der Medizin wegen der Variation der Eigenschaften von Gewebe erforderlich ist. Eine derartige individuelle Dosimetrie zur Regelung und Steuerung der Laserparameter ist z. B. bei der Koagulation des Augenhintergrundes erwünscht. Am Beispiel der selektiven Koagulation des retinalen Pigmentepithels (RPE) wird dies im folgenden näher erläutert.

[0009] Eine Reihe von Erkrankungen des Auges kann durch eine Koagulation des RPE behandelt werden. Das RPE ist eine einzellige Lage von stark pigmentierten Zellen, die sich zwischen den Photorezeptoren und den zu versorgenden Gefäßen befindet. Die starke Absorption des RPEs erlaubt zwar eine selektive Deponierung der Lichtenergie in dieser Zellschicht. Durch Wärmeleitung können bei der Photokoagulation jedoch auch angrenzende Zellschichten (z. B. Photorezeptoren), die zu einem therapeutischen Erfolg nicht beitragen, geschädigt werden. Durch Verwendung kurzer Laserexpositionen kann die Ausbreitung der Wärme verhindert werden. Hierdurch werden thermische Schäden der Photokoagulation auf das RPE begrenzt und ein Verlust der Sehfähigkeit verhindert, so daß eine selektive Koagulation des RPEs möglich wird. Zur Erhöhung der therapeutischen Breite der selektiven Photokoagulation werden Mehrfachimpulse eingesetzt. Zur Zeit werden bei klinischen Studien Pulsserien von 500 Pulsen mit einer Pulslänge von 3 µs benutzt.

[0010] Abhängig von der Dosierung der Laserstrahlung kann die Temperatur an der Oberfläche der absorbierenden Melaningranula so hoch werden, daß es lokal zur Verdampfung von Wasser und zur Entstehung von rasch expandierenden Gasblasen kommt, die ebenfalls die Zellen und Gewebe zerstören können. Auch durch diesen Mechanismus ist eine Zerstörung pigmentierter Zellen mit geringen Nebenwirkungen möglich, sofern die Pulsenergie nahe an der Energieschwelle für die Blasenbildung liegt. Diese zwei Mechanismen, nämlich thermische Schäden durch Denaturierung wichtiger Biomoleküle und thermomechanische Schäden durch Blasenbildung, die bei unterschiedlichen Pulsweiten und Pulszahlen eine unterschiedlich große Rolle spielen, können deshalb für eine selektive Zerstörung des RPE genutzt werden.

[0011] Zur Kontrolle von Schadensmechanismus und Schadensreichweite ist eine Dosimetrie bezüglich der Pulsenergie von Vorteil. Da die Transparenz der optischen Medien des Auges und die Pigmentierung des RPEs stark von Patient zu Patient variiert, wird durch die Erfindung ein Ver-

2

DE 199 32 477 C 2

3

meiden von Schäden an den Photorezeptoren ermöglicht. Im Gegensatz zur konventionellen Koagulation sind die selektiven Effekte am RPE wegen ihrer räumlichen Begrenztheit für den Arzt nicht direkt sichtbar. Vorteilhaft ist ein einfaches nicht invasives Verfahren, das den Laser während der Koagulation steuert, oder vorher mittels Testkoagulation im kritischen Bereich die notwendige Laserpulsenergie bestimmt.

## Beispiele

[0012] Anhand der Figuren wird die Erfindung noch näher erläutert.  
 [0013] Es zeigt  
 [0014] Fig. 1 ein erstes Ausführungsbeispiel;  
 [0015] Fig. 2 ein zweites Ausführungsbeispiel;  
 [0016] Fig. 3 eine Auswerteeinrichtung, welche bei den Ausführungsbeispielen der Fig. 1 und 2 zur Anwendung kommt;  
 [0017] Fig. 4 auf die Pulsenergie der Strahlung normierte Meßsignale; und  
 [0018] Fig. 5 verschiedene normierte Meßsignale bei der Bestrahlung von retinalen Pigmentepithelzellen.  
 [0019] In den Fig. 1 und 2 ist jeweils eine Vorrichtung zur Photokoagulation von retinalen Pigmentepithelzellen (RPE-Zellen) dargestellt. Die Photokoagulation wird mittels eines Laserstrahls, der von einer Laserstrahlquelle 7 geliefert wird, durchgeführt. Die Pulsenergie des Laserstrahls wird mittels einer Dosiereinrichtung 11, welche vom Ausgangssignal einer Auswerteeinrichtung 3 angesteuert wird, eingestellt. Die Einstellung der Pulsenergie des Laserstrahls kann jedoch auch durch direkte Ansteuerung der Laserstrahlquelle 7 erfolgen, wie es durch die strichlierten Linien in den Fig. 1 und 2 gezeigt ist.  
 [0020] Die Auswerteeinrichtung 3 ist an einen Meßwandler angeschlossen, welcher in der Fig. 1 als akustisch koppelbarer Meßwandler und in der Fig. 2 als optisch koppelbarer Meßwandler ausgebildet ist. Wie beim Ausführungsbeispiel der Fig. 1 erfolgt die akustische Kopplung über den Bulbus eines Auges 10, an dessen RPE-Zellen die Photokoagulation durchgeführt wird. Hierzu kann der Meßwandler 1 direkt auf den Bulbus oder z. B. als ringförmiger Meßwandler 1 über ein Kontaktglas 12 auf das Auge aufgesetzt werden.  
 [0021] Beim Ausführungsbeispiel der Fig. 2 wird durch den optisch gekoppelten Meßwandler 2 die durch die Materialbearbeitung bei der Bestrahlung ausgelösten Dichteschwankungen an den RPE-Zellen durch Änderungen der Reflexionen an Grenzflächen, durch Reflexion, Beugung oder Brechung an den Dichteschwankungen oder durch Änderungen der optischen Wege erfaßt. Meßtechnisch kann dies beispielsweise durch ein Interferometer, durch Laufzeitmessung oder Abbildungsverfahren, die die Darstellung von Phasenkontrasten wie Dunkelfeld-, Schlieren-Verfahren oder dergleichen verwirklicht werden. Fakultativ kann auch eine zusätzliche Lichtquelle 13 vorgesehen sein. Der Meßwandler 1 bzw. 2 liefert ein den Dichteschwankungen proportionales elektrisch auswertbares Signal. Hierzu ist der Meßwandler 1 bzw. 2 an die Auswerteeinrichtung 3 angeschlossen. Die Auswerteeinrichtung 3 beinhaltet, wie es in Fig. 3 dargestellt ist, eine Separiereinrichtung 4, welche aus dem vom Meßwandler 1 bzw. 2 gelieferten elektrischen Signal den thermoelastischen Signalanteil, welcher linear mit der durch die Bestrahlung applizierte Energie oder Leistung wächst, entfernt. Der zeitliche Kurvenverlauf wird hierbei nicht geändert. Das vom thermoelastischen Anteil betriebe Meßsignal wird von einer Meßeinrichtung 5 erfaßt und an eine Detektoreinrichtung 6 weitergeleitet. Die Detek-

4

toereinrichtung 6 stellt eine Änderung der Intensität und des zeitlichen Verlaufs des Meßsignals fest. In Abhängigkeit hiervon kann die Dosis der Strahlungsquelle und hier insbesondere die Pulsenergie der gepulsten Strahlung entweder durch die Dosiereinrichtung 11 oder direkt durch interne Dosierung der Strahlungsquelle 7 eingestellt werden.

[0022] Die Auswerteeinrichtung kann zur Optimierung des vom Meßwandler abgegebenen Signals eine Verstärkerstufe, ein Filter oder einen Impedanzwandler beispielsweise aufweisen. Hierdurch kann die Empfindlichkeit verbessert und das Signalrauschverhältnis verbessert werden. Die Auswerteeinrichtung 3 kann durch programmierte oder sonstwie logisch gesteuerte Elektronikmittel, beispielsweise Halbleiterbausteine, die anwenderspezifisch ausgestaltet sind, verwirklicht werden.

[0023] Fig. 4 zeigt die während der Bestrahlung des RPE mit Laserstrahlung gemessenen akustischen Signale. Kurve 8 ist das auf die Pulsenergie normierte Signal bei einer Bestrahlung, bei der die Zellen des RPE nicht geschädigt werden. Bei höheren Laserpulsenergien ändern sich Form und Größe des normierten Signals (Kurve 9). Dies ist mit einer Schädigung der Zellen verbunden. In diesem Fall wurden Zelltod und die Änderung des akustischen Signals durch Verdampfen und Blasenbildung verursacht. Der Zelltod, welcher ein gewünschter therapeutischer Effekt sein kann, tritt je nach Laserparameter entweder zusammen mit einer Änderung des akustischen bzw. optisch erfaßten Signals auf bzw. bei definiert geringerer oder höherer Pulsenergie. Durch Lösung der Wärmeleitungsgleichung kann die Temperatur und bei bekannter Abhängigkeit des Zell- und Gewebeschadens von Temperatur und Zeit der Schaden auch für höhere oder geringere Pulsenergien vorhergesagt werden.

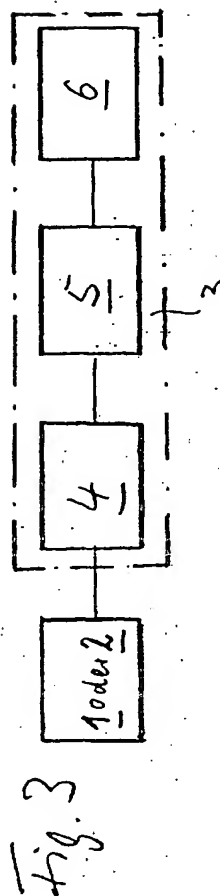
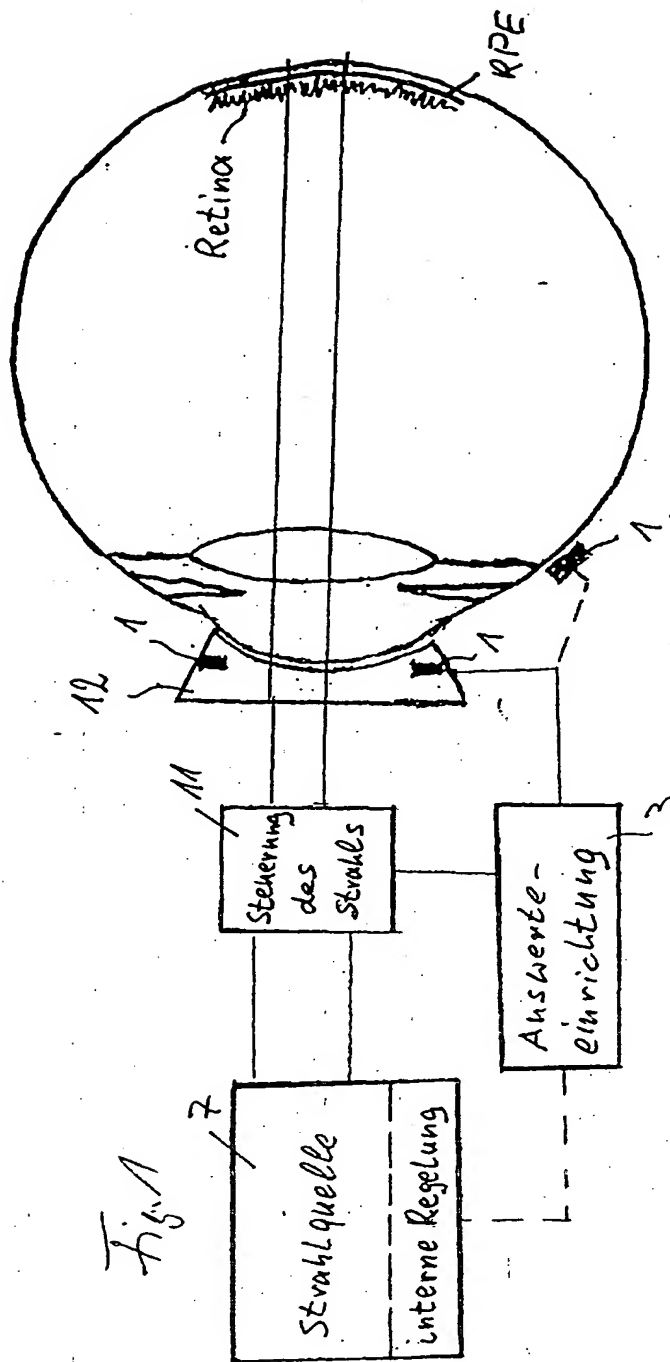
[0024] Beispielsweise bei Bestrahlung von RPE-Zellen wurde beobachtet, daß bei Verwendung einzelner Pulse ein Schaden der Zellen bei den Pulsparametern (z. B. Pulsenergie, Pulslänge) auftrat, bei denen sich Form und Größe des normierten Signals änderten. Bei Bestrahlung mit Pulsfolgen von z. B. 10 bis 10000 Pulsen wurden Schäden schon bei Pulsenergien beobachtet, die geringer waren als die, bei denen die Signaländerungen auftraten, aber mit diesen in einem festen Verhältnis standen. Durch Berechnungen der Temperatur in den Zellen während der Bestrahlung und Kenntnis des Schädigungsmechanismus konnte diese Verhältnis vorhergesagt werden.

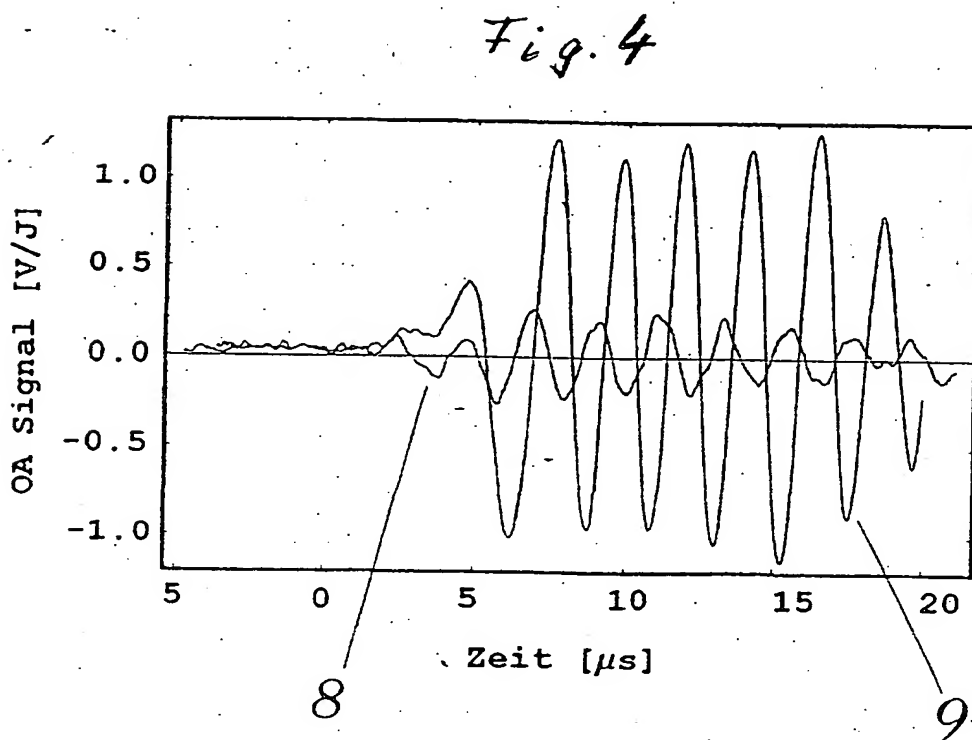
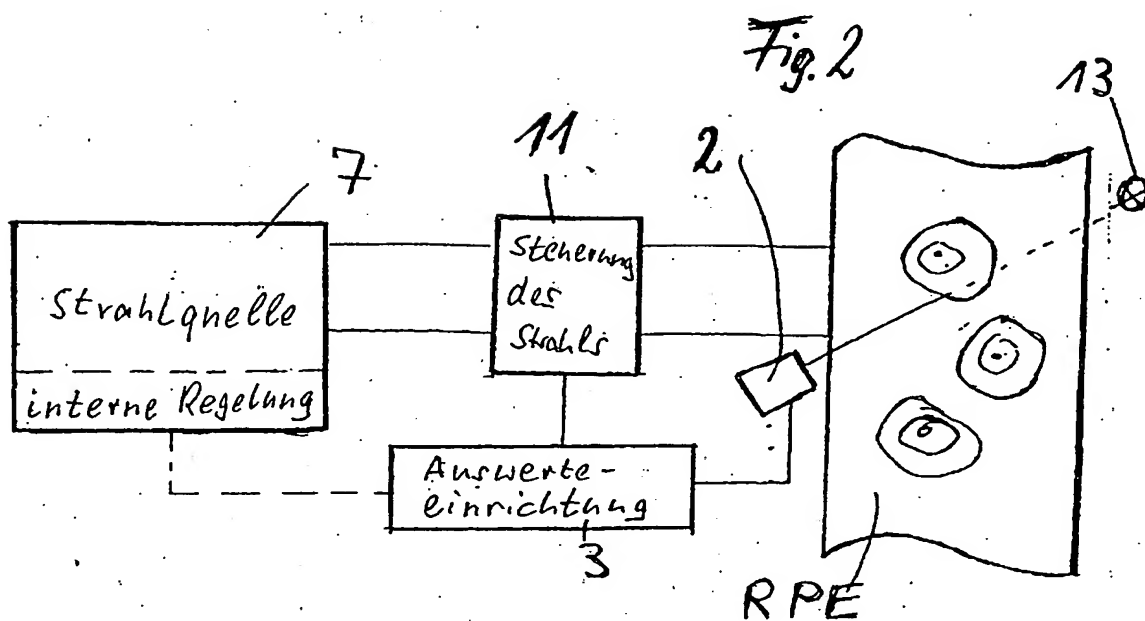
[0025] Die Erfindung ermöglicht daher eine Steuerung und Regelung von Laserparametern zur Erreichung eines gewünschten therapeutischen Effektes auch in Fällen, in denen andere Verfahren nicht oder nur mit großem technischen Aufwand eingesetzt werden können.

[0026] In der Fig. 5 sind verschiedene Meßsignale dargestellt, die bei verschiedenen Dosen der Pulsenergie bei der Bestrahlung von RPE-Zellen als normierte akustische Signale aufgenommen wurden. Auf der Ordinate ist der Quotient aus optoakustischem Signal und Pulsenergie in  $V/(J/cm^2)$  und auf der Abszisse die Zeit in  $\mu s$  dargestellt. Die Änderung des jeweiligen akustischen Signals zeigt die Entstehung von Gasblasen durch explosive Verdampfung bei der Laserbestrahlung der RPE-Zellen.

[0027] Die Erfindung zeigt somit ein Verfahren und eine Vorrichtung insbesondere zur Steuerung und Regelung des primären Bestrahlungseffektes, z. B. bei der Bestrahlung von pigmentiertem Gewebe mit gepulster Lichtstrahlung. Die Messung der Schallmission oder optische Änderungen, die durch den gewünschten Strahlungseffekt hervorgerufen wird bzw. werden, kann mit einer Dosiswirkungsbeziehung korreliert werden. Insbesondere bei einer inhomogenen Deposition der Energie in Materialien, z. B. Gewebe mit ab-

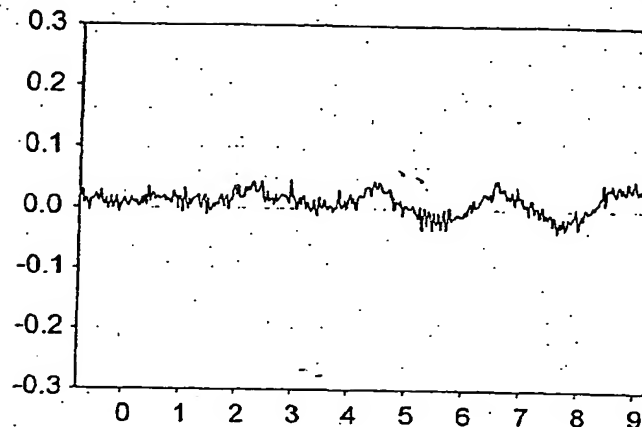
- Leerseite -





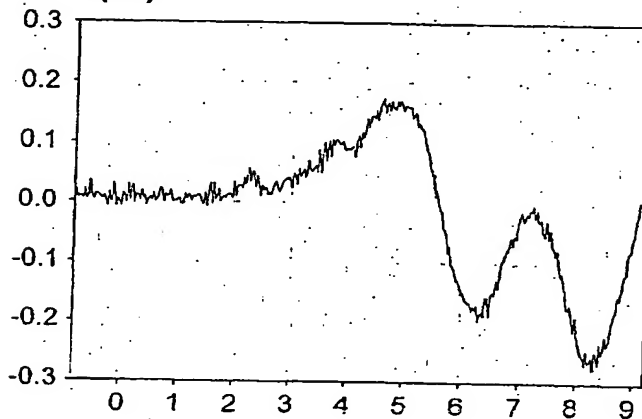
(A)

Fig. 5

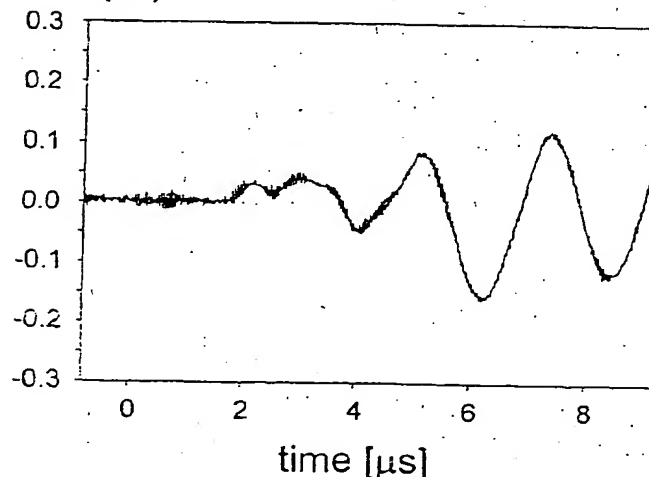


Optoacoustisches Signal  
Pulsenergie [V/J]

(B)



(C)



time [ $\mu$ s]